

ANNÉE **1963**

THÈSE

N° **227**

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Hanh GAGNERAULT, née NGO-THI

le 24 Juillet 1928, à Saigon (Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le **1963**

DONNEES ACTUELLES

SUR LE TRAITEMENT DE L'OXYUROSE

Président :

Mr. L. BRUMPT,

Professeur

ANNÉE 1963

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Hanh GAGNERAULT, née NGO-THI
le 24 Juillet 1928, à Saigon (Viet-Nam)

Présentée et soutenue publiquement le

DONNEES ACTUELLES

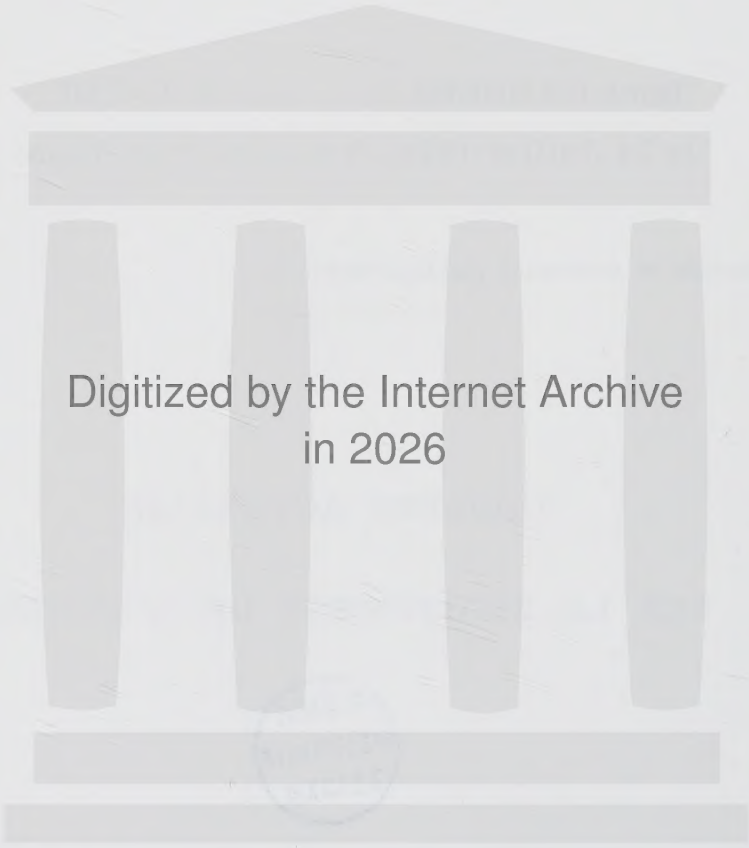
SUR LE TRAITEMENT DE L'OXYUROSE



Président :

Mr. L. BRUMPT,

Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE

2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	GORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale		DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine

BOUR (M.)
 LHERMITTE (F.)
 PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSEY (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURCH (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	GERMAIN (A.) LATASSE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	SCHNEIDER (J.) BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÖPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)	Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICCONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROBBIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie	VICHOT (P.)
Physiologie		Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONQUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) ANFLIER (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère

A mon Père

A tous ceux qui me sont chers.

A Monsieur le Professeur L. BRUMPT

Professeur titulaire de la Chaire de
Parasitologie à la Faculté de Médecine
de Paris.

Qui a bien voulu nous confier
ce travail et nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

Avec notre reconnaissance res-
pectueuse.

A Monsieur le Professeur H. GALLIARD

Professeur honoraire de Parasitologie
Membre de l'Académie de Médecine
Officier d'Académie
Officier de la Légion d'Honneur.

Dont le vivant enseignement
nous a initié à la Parasitologie.

Avec notre respectueuse grati-
tude.

A Mademoiselle le Professeur HO-THI-SANG

Professeur Agrégé

Assistante titulaire de Parasitologie
à la Faculté de Médecine de Paris.

Dont les conseils éclairés
sont toujours prodigués avec
simplicité et bienveillance.

Avec nos remerciements et notre
respectueuse affection.

INTRODUCTION

L'oxyurose est une infestation intestinale par un petit nématode (le mâle mesure 3 à 5 mm, la femelle 9 à 12 mm) dont la vie brève, de 3 semaines à un mois environ, se passe de l'Iléon au rectum.

Semblant a priori une parasitose essentiellement bénigne, l'oxyurose présente cependant un grand intérêt par :

1 - Le nombre des sujets infestés

- d'après BIGUET J. et CAPRON A., la quasi totalité des enfants scolarisés et le $\frac{1}{3}$ des adultes de tous âges, dans le Nord de la France.

- J.P. GARIN trouve un pourcentage de près de 60 % des enfants d'âge scolaire.

- Les statistiques étrangères donnent des taux comparables, prouvant que l'oxyurose sévit sous tous les climats avec une grande fréquence.

Ce nombre important s'explique en premier lieu par les caractères biologiques particuliers de l'*Entérobius vermicularis* :

- cycle direct, sans hôte intermédiaire,
- oeuf embryonné dès la ponte, donc immédiatement infectieux, facilitant l'auto-réinfestation,
- grande résistance des oeufs desséchés viables 10 jours après la ponte et disséminés par les poussières,

- femelles très fécondes (10 à 12.000 oeufs chacune).

en second lieu, par l'absence d'immunité provoquée, rendant les réinfestations inévitables.

2 - Les troubles présentés par certains sujets allant du simple prurit anal à des troubles caractériels, en passant par des troubles digestifs (anorexie, nausées, entérocrites catarrhales ou sèches, rectites), des complications nerveuses, terreurs nocturnes, convulsions, crises épileptiformes, réactions méningées purement cliniques.

3 - Les localisations extra-intestinales, rares, mais parfois graves.

- génito-urinaires par migration du parasite chez la petite fille et la femme adulte donnant une vulvo-vaginite,

- salpingite signalée par S. MARQUARDT,

- granulome de la trompe de Fallope et de la surface péritonéale d'un kyste de l'ovaire,

- granulome dans la cavité abdominale,

- envahissement des ganglions lymphatiques du ligament rond,

- enkystement dans le méso-appendice.

4 - L'association fréquente à d'autres parasitoses intestinales, tout au moins dans les pays tropicaux.

oOo

Etant donné la bénignité habituelle de la maladie, le traitement appliqué doit s'efforcer d'être :

- inoffensif,

- efficace,
- facile à administrer,
- de prix raisonnable.

Nous allons étudier successivement les très nombreux médicaments employés jusqu'à ce jour, pour nous arrêter sur les derniers nés qui semblent apporter une solution radicale au problème de cette affection fréquente.

oOo

Voici le plan que nous nous proposons de suivre :

A - Le diagnostic de l'oxyurose.

B - Les médicaments oxyuricides.

I - Les médicaments absolument qualifiés d'oxyuricides, dont les résultats d'expérimentation sont contradictoires, selon les auteurs :

- l'Alantone ou lactone alantique,
- l'ail et l'extrait éthéré d'ail,
- les pyréthrinés,
- le cinnamate de butyle,
- la papaïne activée,
- les antihistaminiques.

II - Les médicaments à action oxyuricide certaine, mais d'emploi difficile par toxicité, ou dont les effets sont disproportionnés aux inconvénients de la parasitose elle-même :

- la phénothiazine,
- les antibiotiques, en particulier la Terramycine.

III - Les médicaments ayant une activité oxyuricide prouvée, mais d'emploi fastidieux et long.

- le Violet de Gentiane et Cristal Violet,
- le Diphétarsone et Diphétarsone-Spiramycine.

IV - La pipérazine et ses sels, oxyuricides de valeur incertaine, mais nécessitant deux cures de 7 jours.

V - Enfin les cyanines

- dithiazanine puis chlorure de pyrvinium apportèrent un grand espoir car leur toxicité était faible, mais elles nécessitaient encore une durée de traitement relativement longue (5 jours pour l'iodure de dithiazanine - 6 jours pour le chlorure de pyrvinium).
- le pamoate de pyrvinium (Povanyl)[¶] mérite une place à part. Ce dernier né des oxyuricides semble apporter une révolution dans le traitement de l'oxyurose, parasitose de l'intestin terminal, par une cure-éclair en une prise unique du produit.

A - LE DIAGNOSTIC DE L'OXYUROSE

Pour démontrer l'efficacité d'une thérapeutique anthelminthique, il faut être certain que la parasitose existait avant la prise médicamenteuse, et pouvoir prouver la guérison après un temps plus ou moins long d'absorption du produit préconisé.

Dans l'oxyurose, les signes cliniques sont souvent peu spécifiques. N'entendons-nous pas souvent une mère dire : "Mon enfant devient irritable, il est distrait, ne suit pas bien en classe, il doit avoir des vers". L'on donnait divers vermifuges, les troubles disparaissaient ou persistaient. La conclusion était difficile :

s'agit-il de troubles passagers, d'étiologie inconnue, qui ont disparu spontanément ?

ou existait-il vraiment des "vers" qui ont été tués par le médicament ?

La recherche des vers expulsés est des plus aléatoires. L'examen coprologique courant ne révèle des oeufs d'oxyure que chez 5 % de sujets parasités. Les oeufs doivent en effet être recherchés au niveau des plis radiés de l'anus, là où les femelles gravides les déposent. Diverses méthodes ont été préconisées : le massage du périnée avec un pilon de mortier prête à l'ironie facile. Un perfectionnement appréciable fut apporté en 1937 par HALL qui utilise une baguette de verre dont l'extrémité est coiffée d'un fragment de cellophane.

Enfin C.F. GRAHAM en 1940 et JACOBS en 1942 préconisèrent l'emploi de la cellophane adhésive. Cette méthode a été vulgarisée en France par L.C. BRUMPT.

Le mode d'emploi est des plus simples. Il suffit d'appliquer sur le pourtour de l'anus la face adhésive de la cellophane. Celle-ci accroche les débris des cellules épithéliales, les particules fécales et les oeufs s'il y en a. La même face adhésive du fragment de cellophane est alors collée sur une lame de verre. L'examen au microscope se fait directement par transparence. C'est avec cette technique que furent trouvés des pourcentages élevés de parasités dans les collectivités. L.C. BRUMPT a examiné l'effectif d'un patronage de garçons de 11 à 17 ans. Au premier examen, il a trouvé 58 résultats positifs sur 62 sujets. Quelques jours après, 2 des 4 sujets négatifs furent réexaminés et trouvés positifs, ce qui portait le total à 60 sur 62, soit 96,6 %.

"Les avantages de cette méthode de diagnostic apparaissent immédiatement. Le matériel est simple et peu coûteux ; l'application est si facile qu'il est inutile de déranger le médecin ou de convoquer le malade au laboratoire ; le prélèvement peut être fait par la mère de famille, à l'heure la plus favorable, c'est à dire, peu après le réveil, avant la toilette et avant la première selle. Les lames sont facilement expédiées par la poste et se conservent plusieurs mois. La rapidité du prélèvement et de la lecture permet de faire des enquêtes épidémiologiques et d'établir des statistiques portant sur des collectivités importantes.

En adoptant une technique standard et en utilisant un fragment de cellophane de longueur fixe, il est possible d'apporter une précision sur l'intensité de l'infestation, notion fondamentale en Helminthologie. Ce moyen permet enfin de contrôler l'activité de la thérapeutique.

Cette technique semble très supérieure en précision et en sensibilité à celles précédemment employées. BOGOJALEWSKI et LEWITZKI (1929) ont trouvé 56,6 % de cas positifs sur 1.000 examens ; HELSTEN (1933), 41,5 % sur 80 enfants de 1 à 10 ans ; YOUNG (1942) 42 % sur 119

enfants du St. Bartholomev's Hospital de Londres après trois examens sur cellophane non adhésive".

Cette méthode répond donc à tous les critères définis par HALL en 1937 : recueillir à coup sûr les oeufs quand il y en a, les amener sûrement sur une lame microscopique avec le minimum de manipulation, facile à transporter sans risque de perte des oeufs ou de contamination, causer au patient le minimum de désagrément.

B - LES MEDICAMENTS OXYURICIDES

I - LES OXYURICIDES A ACTIVITE NULLE OU MEDIOCRE

L'Alantone (ou lactone alantique) dont la formule s'inspire de celle de la Santonine, a donné des résultats nuls à l'expérimentation de DEBLOCK et CAPRON (1958).

L'ail, malgré sa réputation antique, était démontré inefficace par BOUTIER (1923) tant en extrait total qu'en extrait étheré et si HARANT et CARON (1949) ont préconisé les suppositoires d'extrait étheré, BIGUET, DEBLOCK et CAPRON n'ont pu confirmer leurs bons résultats.

En ce qui concerne les pyréthrinés, la littérature médicale est peu abondante et non convaincante. L. BRUMPT, lors d'une expérimentation à HANOI, n'a trouvé aucune action sur les strongyloides et les ascaris.

Le cinnamate de butyle expérimenté par CAVIER en 1956 semblait donner des résultats encourageants, mais s'est révélé inefficace en clinique par BIGUET et Coll.

La papaine activée a semblé intéressante lors de l'expérimentation de 1950 mais la littérature médicale humaine est peu prolixe et contradictoire à son sujet et le jeûne protidique préalable nécessaire la rend d'utilisation peu pratique.

Des antihistaminiques divers ont été préconisés: Bénadryl, Phénergan, Pyribenzamine, mais outre le danger d'intoxication grave, l'activité oxyuricide semble inexistante.

II - MEDICAMENTS A ACTION OXYURICIDE CERTAINE, mais d'Emploi difficile ou toxiques.

A - La PHENOTHIAZINE ou dibenzoparathiazine ou thiodiphénylamine est un dérivé de la phénolamine, proche du bleu de méthylène.

Son activité parasiticide était bien connue en pratique vétérinaire.

Chez l'homme, MANSON-BAHR l'a utilisé en 1940 pour la première fois dans le traitement des nématodes.

En 1941, EDS et THOMAS ont attribué son activité au thionol, dérivé d'oxydation organique éliminé par la bile, les urines et les fèces. Une partie du produit est éliminée par les intestins, sans transformation.

En 1946, KUITMEN-ERKBAUM a montré la très grande efficacité du produit par une expérimentation clinique démonstrative (584 porteurs traités et guéris) avec une posologie journalière de 0 g.05 environ par Kilog de poids, le traitement comportant 2 à 3 cures de 4 jours.

L'expérimentation de ce corps paraît présenter d'assez grandes variations suivant l'animal sur lequel il est éprouvé. La sensibilité des oxyuricides est variable selon l'espèce et l'hôte.

Toxicité : Très active chez l'homme, la Phénothiazine est malheureusement pourvue d'une toxicité non négligeable. La marge de sécurité est faible, la dose efficace avoisine la dose toxique. En plus des troubles digestifs (coliques, diarrhées, nausées), des accidents graves sont relativement fréquents, d'ordre hépatosanguins : hépatite aiguë,
hémolyse aiguë,
aplasie médullaire,
parfois mortels (cas d'une fillette décédée avec une dose de 0 g.10 par Kg et par jour pendant 5 jours, rapporté par HUMPHREYS).

Posologie : La posologie préconisée est de 0 g.0 à 0.06 par Kg et par 24 h., en 2 cures de 3 jours. Le pourcentage de guérison avoisine 100 %.

Oxyuricide très actif, la Phénothiazine n'est donc pas d'emploi courant. Elle doit être réservée pour les cas d'exception et employée prudemment :

Ne jamais dépasser la dose thérapeutique,
Ne jamais l'employer chez l'enfant, le débile, les insuffisants rénaux et hépatiques.

B - Les ANTIBIOTIQUES

La recherche des propriétés antihelminthiques des antibiotiques date de 1951 sur les animaux, souris en particulier.

De très nombreux auteurs, aussi bien en France (A. RAVINA, BIGUET et Coll.) qu'à l'étranger (BUMBALO, HARANT H., CASTEL P. et GRAS G., KENDIG J.R., LOUGHLIN E.H.) ont étudié leurs actions vis à vis des parasites de l'homme.

De nos jours, l'avis est unanime pour accorder une efficacité quasi totale des Tétracyclines (Tétracycline base, oxy-tétracycline et chloro-tétracycline) sur l'oxyurose humaine, à la dose de 0 g. 025 par Kg et par jour pendant 7 jours. BIGUET préconise 2 g. par jour pendant 7 jours chez l'adulte.

On emploie aussi l'association d'un antibiotique et d'un dérivé sulfamidé (bacitracine-sulfasuccidine), mais l'efficacité de cette association semble inférieure à celle des Tétracyclines.

Cependant il ne faut pas oublier que les Tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre, dont les inconvénients ne sont pas mineurs (stérilisation du milieu intestinal, diarrhées graves, mycoses favorisées). Il est donc disproportionné d'employer un moyen aussi puissant et non dépourvu de dangers, surtout à une posologie relativement élevée, pour traiter une infection bénigne comme l'oxyurose.

III - MEDICAMENTS AYANT UNE ACTIVITE OXYURICIDE PROU-
VEE, mais d'emploi fastidieux et long.

A - Le VIOLET DE GENTIANE et CRISTAL VIOLET
(Oxyuril*)

Introduit par WRIGHT, BRADY et BOZICEVICH en 1938, le Violet de Gentiane a apporté un grand espoir dans le traitement de l'oxyurose, traitement si décevant jusque là.

C'est un colorant dérivé du triphénylméthane.

Le Cristal Violet est un des constituants le plus actif du Violet de Gentiane et semble préférable à ce dernier.

WRIGHT et ses collaborateurs ont surtout traité les adultes: 224 malades, dont 2 enfants de 13 et 14 ans.

En France, RACHET, BRISSON, GALMICHE et ROSEY publièrent leurs premières observations en 1943 : sur 18 parasités, ils ont eu un seul échec.

Depuis, divers auteurs ont publié d'autres résultats attribuant un grand mérite au produit.

Le mode d'action du Violet de Gentiane semble être d'intoxiquer les vers qui l'absorbent. Seul le tube digestif des oxyures expulsés est coloré. Les oeufs ne sont pas touchés par le colorant, d'où la nécessité et l'importance de faire plusieurs cures d'assez longue durée pour atteindre le parasite à plusieurs stades de son développement et plusieurs générations successives.

La toxicité du produit est faible :

- chez le cobaye : une dose unique jusqu'à 10 cg. n'a pas paru toxique,

- chez la souris, une dose quotidienne de 2 cg. par jour pendant 6 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun incident,

- chez le lapin, 6 cg. par kilog et par jour pendant 10 jours consécutifs n'ont donné aucun incident.

La dose minima mortelle chez le lapin est de 10 cg. par Kg et par jour pendant 3 jours.

Chez l'homme, la marge est très grande entre la dose thérapeutique et la dose toxique et aucun cas d'intoxication grave n'a été signalé.

Cependant il est à déconseiller chez les enfants de moins de 3 ans, chez les insuffisants rénaux et hépatiques.

Le produit se présente sous forme de capsules glutinisées de 0 g, 01 et 0 g, 06 qui sont en général bien supportées.

Quelques réactions d'intolérance ont été relevées :

- troubles digestifs : diarrhées, coliques violentes, nausées, vomissements,
- vertiges, céphalées.

D'après les auteurs français, ces troubles sont rares avec des capsules correctement glutinisées.

Pour les auteurs américains, ces troubles sont fréquents. La posologie préconisée est la suivante :

- 0 g, 01 par année d'âge chez l'enfant,
- 0 g, 24 à 0 g, 30 chez l'adulte en 3 prises, au moment des repas.

Il est nécessaire de faire 3 cures de 10 jours séparées par une semaine de repos entre deux cures.

C - DIPHETARSONE - SPIRAMYCINE ou 6753 R.P.

(spécialisé par les Laboratoires Spécia Rhône-Poulenc sous le nom de Rovamycine-diphétarsoné).

Est un sel chimiquement défini résultant de la combinaison d'un acide : le diphétarsoné (ou Bemarsal) et d'une base : la Spiramycine (ou Rovamycine).

Il contient 33,8 % de diphétarsone et 66,2 % de spiramycine. Les comprimés employés sont dosés à 0 g. 500.

Ce médicament était connu par son activité anti-amibienne.

C'est la constatation fortuite en 1958 par SCHNEIDER de la disparition des troubles liés à une oxyurose chez 2 malades, une femme âgée de 41 ans et un enfant de 9 ans 1/2, tous deux amibiens et porteurs d'oxyures, traités par le diphétarsone-Spiramycine pour leur amibiase, qui l'amena, avec BIGUET et M. MACHEZ, à étudier de plus près l'activité oxyuricide de ce produit.

Dans un premier temps ils ont traité deux groupes d'enfants :

1er groupe : 11 enfants reçoivent 1 g. 50 de Rovamycine-Diphétarsone par jour, en une prise (ce qui correspond à 1 g. de Rovamycine et 0 g. 50 de diphétarsone).

2 cures de 7 jours à une semaine d'intervalle.

2ème groupe: 8 enfants reçoivent 1 g. 50 du même produit en une seule prise, pendant 14 jours consécutifs.

Les résultats ont été excellents.

Dans le premier groupe, 4 des 11 enfants restent parasités en fin de première cure, mais dès le premier jour de la seconde cure, tous les examens ont été négatifs et le restent pendant 4 semaines chez 10 enfants ; le 11ème ayant quitté la collectivité n'a pu être suivi. Les réinfestations ne surviennent qu'à partir de la cinquième semaine.

Dans le deuxième groupe, les prélèvements sont négatifs dès le premier jour suivant la fin de la cure. Les réinfestations commencent à la sixième semaine.

La tolérance a été parfaite.

Dans un deuxième temps, ils ont essayé de déterminer l'action oxyuricide de chacun des deux constituants du Diphétarsone-Spiramycine.

ACTIVITE de la SPIRAMYCINE (Rovamycine*) : Antibiotique actif contre les germes Gram +, les Rickettsies, et habituellement bien toléré per os (ni atteinte hépatique, ni rénale, ni modification de la formule sanguine, ni stérilisation de la flore intestinale).

La posologie habituelle dans les infections microbiennes est de :

2 g. chez l'adulte. Cette posologie peut être augmentée sans inconvénient dans les cas graves (3 à 4 g)

chez l'enfant, 50 mg. par Kg et par jour à 75 ou 100 mg. dans les cas graves.

L'expérimentation clinique porte sur 7 enfants pesant de 20 à 28 Kgs, infestés d'oxyures. Ils reçoivent 4 cures successives :

2 cures d'une semaine chacune de 0 g. 75 par jour,

2 cures d'une semaine chacune de 1 g. 50 par jour.

Le médicament fut bien toléré, mais totalement inactif.

La Spiramycine employée seule, est dépourvue d'activité oxyuricide.

ACTIVITE du DIPHETARSONE (ou BEMARSAL) : Ce dérivé arsenical a été expérimenté avec succès dans l'amibiase intestinale par SCHNEIDER et DUPOUX dès 1952. Son activité anti-amibienne est connue depuis. Il est employé à la dose de 2 g. par jour pendant 10 jours consécutifs chez l'adulte.

Dans l'oxyurose, un groupe de 5 enfants âgés de 8 à 10 ans, reçoit 2 cures de 7 jours séparées d'une semaine de repos. La dose quotidienne est de 1 g. 50.

Les résultats sont comparables à ceux du Diphétarsone-Spiramycine : dès la fin de la 2^o cure, les exa-

mens de contrôle ont été négatifs et le sont restés jusqu'à la cinquième semaine.

Un 2° groupe de 23 enfants âgés de 7 à 13 ans reçoit quotidiennement 1 g. 50 de diphétarsone pendant 14 jours consécutifs.

Les résultats furent encore excellents : tous les examens ont été négatifs pendant les deux premières semaines suivant la fin de la cure et le restent pendant les deux semaines suivantes pour les 16 enfants qui sont restés (7 enfants sont partis en vacances les 3° et 4° semaines). Les réinfestations apparaissent à la 5° semaine.

Dans tous les cas, la tolérance a été parfaite (expérimentalement la dose léthale 50 est de 6 g. par Kg chez la souris).

Les auteurs ont ensuite cherché la dose minimum efficace du Diphétarsone : 3 séries d'essais ont été effectuées aux posologies journalières de 1 g. pendant 14 jours donnant un excellent résultat. 0 g. 50 pendant 14 jours donnant encore un résultat remarquable, bien que les premières réinfestations se soient manifestées un peu plus rapidement (5° semaine) qu'avec des posologies plus élevées. 0 g. 50 pendant 7 jours : l'action du diphétarsone est manifeste, mais insuffisante, les examens montrent une diminution du nombre des oeufs, mais pas une disparition complète.

Ceci les a amenés à comparer l'action du Diphétarsone employé seul et employé sous forme de sel (Diphétarsone-Spiramycine) à la même posologie de produit actif : un groupe de 14 enfants reçoit pendant 7 jours 1 g. 50 de sel (correspondant approximativement à 0 g 50 de diphétarsone). Ils ont obtenu un résultat légèrement supérieur. Les examens de contrôle sont négatifs pendant la 3ème semaine suivant la fin de la cure.

Jean MOUTON a repris l'expérimentation du Diphétarsone et Diphétarsone Spiramycine dans le but de nuancer la posologie et la durée optimum du traitement. Il arrive à la conclusion suivante :

Diphétarsonsone seul

Cures de 7 jours : la dose journalière de 0 g. 50 est insuffisante, de même que celle de 0 g. 75.

la dose de 1 g. est efficace, mais les réinfestations se font à la 4^o semaine.

Cures de 10 jours : Dose journalière de 1 g. 50, activité remarquable, 10 enfants sur 11 sont déparasités jusqu'au milieu de la 5^o semaine.

Dose de 1 g. tous les enfants sont déparasités jusqu'au début de la 5^o semaine.

Diphétarsonsone Spiramycine

Cures de 7 jours : 3 comprimés en une seule prise, soit 0 g. 50 Diphétarsonsone,
1 g. de Spiramycine.

Les résultats obtenus ont été meilleurs que ceux de J.M. MACHEZ, 13 sur 15 enfants sont déparasités de la 2^o semaine qui suit la fin de la cure, jusqu'à la 5^o semaine.

Cependant le rôle favorisant de la Spiramycine est faible pour justifier l'emploi d'un antibiotique actif dans le traitement d'une parasitose bénigne.

Toutefois les essais expérimentaux de L.C. BRUMPT sur les souris ont montré une inefficacité totale du Bémarsal sur *Syphycia obvelata*.

Conclusion : De ces essais cliniques chez l'homme, l'efficacité du Diphétarsonsone est indiscutable contre les oxyures à la posologie de 0 g. 50 par jour pendant 14 jours.

Il en ressort aussi que, si la Spiramycine seule n'a aucune action oxyuricide, elle semble renforcer l'action du diphétarsonsone, en modifiant le terrain intestinal.

IV - LA PIPERAZINE ET SES SELS ont apporté un progrès considérable dans le traitement de l'oxyurose, il y a une dizaine d'années.

La pipérazine est connue de longue date (fin du siècle dernier) pour sa propriété de solvant de l'acide urique et était employée dans le traitement de la goutte et de la gravelle.

Le pouvoir anthelminthique du produit a été découvert par le pharmacien rouennais BOISMARE. L'expérimentation fut confiée en 1948 à GEFFROY qui confirma l'action ascarifuge de la pipérazine.

A la suite d'une observation fortuite de P. GIROUD qui remarque en 1942, qu'un malade traité par la pipérazine avait été guéri de son oxyurose, R. DESCHIENS et ses coll. ont mis en évidence les propriétés anthelminthiques de la diéthylène-diamine.

Des expériences sur les souris infestées d'oxyuridés ont été faites dès 1951 par MOURIQUAND et ses coll. par CAVIER et ses coll. ont démontré l'efficacité de la pipérazine et de ses sels.

Ces résultats furent confirmés par la suite par divers auteurs étrangers.

Les essais cliniques sont concordants avec l'expérimentation.

MOURIQUAND et ses coll. en 1951 furent les premiers à essayer de traiter l'oxyurose de l'enfant par l'hydrate de Pipérazine à la dose quotidienne de 0 g.10 par année d'âge, en deux cures de 7 jours séparées par une semaine de repos. Cette dose était faible, l'efficacité du produit était cependant démontrée.

WHITE et STANDEN en 1953 ont démontré l'efficacité de l'hydrate de Pipérazine à posologie élevée, supérieure à 50 mg. par Kg. de poids. Ils ont obtenu 97 % de guérison.

TURPIN, CAVIER et SAVATON-PILLET en 1952 ont utilisé le Diphényl-acétate de Pipérazine en granulés glutinisés associés à des suppositoires. La posologie em-

ployée était de 75 mg. par Kg. et par 24 heures en deux prises. Elle comprenait l'administration du produit moitié en granulés, moitié en suppositoires. La cure fut renouvelée de 20 jours en 20 jours, en prolongeant chaque fois sa durée de 24 heures jusqu'à guérison. 33 cas de guérison sur 34 suivis.

Ces mêmes auteurs ont ensuite noté la supériorité du sébacate de pipérazine (Nématorazine sous forme de comprimés délitables de 0 g. 25) qui est le plus actif et le moins toxique parce que très peu soluble dans le milieu intestinal. La posologie est de 50 mg. par Kg et par 24 heures soit :

- de 2 à 5 ans, 2 comprimés matin et soir,
- de 5 à 10 ans, 4 comprimés matin et soir,
- au-dessus de 10 ans, 6 comprimés matin et soir.

Cependant les travaux de BIGUET et coll. en 1955 n'ont montré qu'un pourcentage de 53,8 % de guérison avec deux cures de 4 jours, à la dose de 3 g. par jour.

L.C. BRUMPT et HO-THI-SANG ont entrepris des essais cliniques avec la Notézine, le diphényl-acétate et l'hydrate de pipérazine, dans le but de trouver un traitement à la fois efficace et anodin de l'ascaridiose et de l'ankylostomose au Nord Viet-Nam.

La Notézine à la dose de 10 mg. par Kg. et par jour pendant 5 jours donne 50 % de guérison dans l'ascaridiose. Elle est inactive dans l'ankylostomose et trichocéphalose. Le diphényl-acétate à la dose de 75 mg. par Kg. par jour en 2 jours déparasite 13 sur 16 porteurs d'ascaris.

L'hydrate de pipérazine à la dose de 75 mg. par kg et par jour en 2 jours obtient 78 guérisons sur 80 porteurs d'ascaris.

Dans l'oxyurose, l'efficacité du diphényl-acétate et l'hydrate est incontestable. Mais les auteurs n'ont pu suivre assez longtemps les malades traités pour donner les pourcentages de guérison.

Ils soulignent les avantages de ces vermifuges : toxicité insignifiante, absence de contre-indication, facilité d'absorption sous forme de sirop, solution de granulés, le jeûne préalable est inutile, aucun interdit alimentaire, le post-purgatif est superflu.

R. SIGALAS et R. MANDOUX par des contrôles cliniques personnels sur les porteurs d'oxyures concluent ainsi :

- l'hydrate de pipérazine est d'une haute efficacité (94,36 % de sujets déparasités) en deux cures d'une semaine, à la posologie de 60-80 mg. par Kg.

- le diphényl-acétate ne paraît guère plus actif que le citrate.

- toute tentative de réduction des durées de cures est sanctionnée par de nombreux échecs, que l'on utilise un sel soluble (citrate ou diphénylacétate) ou très peu soluble (sébacate).

- l'activité du sébacate est peut-être un peu supérieure à celle des sels solubles, la différence n'est cependant pas spectaculaire.

D'après CAVIER, un nouveau progrès semble avoir été réalisé par l'emploi de l'adipate de pipérazine : les essais cliniques effectués par O'BRIEN, REARDEN, HARTLEY, STEEN, SEMENOVA et coll. SIEMENS, RICCI et CORBO, HILL, démontrent la supériorité de ce nouveau médicament. Chez les enfants de 1 à 14 ans, après deux cures de 7 jours à une semaine d'intervalle, à raison de 300 mg. par année d'âge et par jour, maximum 1 g.80, HILL a trouvé 93,7 % de succès définitifs sur 32 cas.

RICCI et CORBO prescrivent l'adipate de pipérazine à la dose quotidienne de 1 g. 80 pendant deux à cinq jours. Ils ont eu le résultat suivant, en pourcentage de guérison :

70,37 %	sur 27 cas	après une cure de 2 jours
87,18 %	sur 39 cas	après une cure de 3 jours
95,10 %	sur 102 cas	après une cure de 4 jour
94,05 %	sur 84 cas	après une cure de 5 jours.

Au point de vue tolérance, les auteurs s'accordent à attribuer une très bonne tolérance aux doses

thérapeutiques (50 à 80 mg. par Kg et par jour).

Cependant, en raison de son très large emploi à des posologies élevées, on a vu des cas d'intolérance. voire un cas d'intoxication publiée.

Les intolérances mineures sont d'ordre digestifs: vomissements, diarrhées. Les réactions nerveuses se manifestent par des tremblements, vertiges, incoordination motrice, ataxie, troubles de la conscience, troubles visuels, insomnie, asthénie. Les réactions allergiques se traduisent par urticaire, emphysème, prurit.

URELES A.L. a signalé 2 observations d'un syndrome analogue à la maladie sérique après administration de citrate de pipérazine.

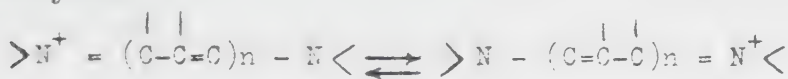
En résumé, la pipérazine et ses sels, en particulier l'hydrate, anthelminthique polyvalent contre les ascaris et les oxyures, peu toxiques, demandent pour être efficaces à 94 %, 2 cures de 7 jours, à la dose de 60 à 80 mg. par Kg et par jour dans l'oxyurose.

Dans l'ascaridiose, les cures de 2 jours suffisent.

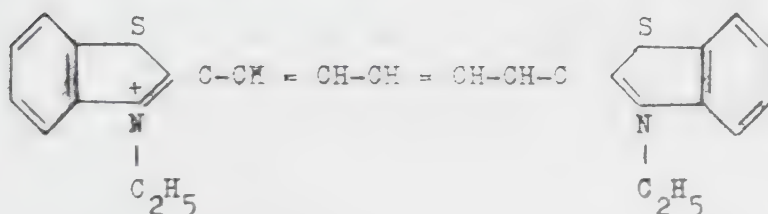
Il est à noter que dans une parasitose terminale, le traitement par petites doses répétées est plus efficace qu'une dose unique.

V - LES CYANINES

Sont des colorants ayant en commun un système amidinium dans lequel un azote quaternaire est séparé d'un azote tertiaire par une chaîne carbonée à doubles liaisons conjuguées, les 2 azotes appartenant à des hétérocycles :



A - L'IODURE DE DITHIAZANINE (Deselmine +)



est une poudre bleue peu soluble dans l'eau.

C'est l'iodure de 3-3 diethylthiadiazine.

Elle est présentée sous forme de dragées enrobées qui ne se dissolvent qu'après la traversée gastrique.

Son excrétion rénale est nulle.

Elle est éliminée par les selles qu'elle colore en bleu intense.

Anthelminthique polyvalent contre les oxyures, les strongyloïdes et les trichocéphales, ce produit a été préconisé par SWARTZWELDER aux U.S.A. en 1957 en clinique humaine.

En France, L.C. BRUMPT et HO-THI-SANG, par une expérimentation sur des souris (III mg. par kilogramme de poids, en 7 jours) et par des essais cliniques, ont confirmé l'efficacité et la bonne tolérance du produit avec, cependant, un pourcentage de guérison moindre que celui de MILLER et Coll... En effet les contrôles par la méthode de cellophane adhésive se font les 3°, 5°, 12° et 20° jours après la fin de la cure. Ils ont ainsi

constaté que, sur 5 porteurs d'oxyures recevant de 300 à 500 mg. de dithiazanine par jour selon leurs poids, pendant 5 jours, si les trois premiers prélèvements étaient négatifs, le contrôle du 20^e jour est positif sur 2 des 5 parasités. Par contre, deux malades traités pendant 21 jours pour une strongyloïdose associée semblent guéris de leur oxyurose. Les auteurs insistent sur la nécessité de répéter les cures.

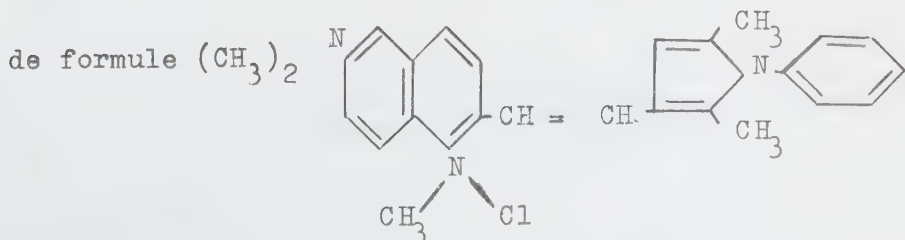
MILLER et ses collaborateurs ont obtenu 100 % de guérison sur 20 sujets traités avec 600 mg. de produit pendant 5 jours et sur 15 sujets n'ayant reçu qu'une dose moitié moindre (300 mg par jour pendant 5 jours). Malheureusement les prélèvements quotidiens de contrôle ne portent que sur les 8 jours suivant la fin du traitement. Il est alors difficile d'affirmer le pourcentage de guérison effective.

La Posologie préconisée est 100 mg. pour 10-15 Kg. de poids, en augmentant de 50 mg. par tranche de 5 Kg. jusqu'à 30 Kg., sans dépasser 600 mg. pour un adulte, en 3 prises, pendant 5 jours.

Tolérance : Si l'expérimentation trouve une toxicité faible du produit, depuis la commercialisation du médicament (Telmid ou Delvex, Deselmine), on a signalé de nombreux cas d'intolérance (nausées accompagnées ou non de vomissements, irritations gastro-duodénales). On conseille la prescription de la moitié de la dose d'iodure de dithiazanine requise, la veille du traitement, pour tâter la tolérance du sujet.

En résumé : l'iodure de dithiazanine est intéressante par la polyvalence de son action anthelminthique, plus que par sa propriété oxyuricide où le pamoate de pyrvinium lui est préférable, comme nous allons le voir. Elle doit être réservée pour les cas de parasitoses associées (strongyloïdose, trichocéphalose et oxyurose).

B - LE CHLORURE DE PYRROVINIQUINIUM (Poquil^{*})



En 1946, LARE et BROOKER préparèrent un colorant cyanique ultérieurement appelé Chlorure de Pyrrovininium. En 1953, WESTON et Collaborateurs expérimentèrent ce produit chez la souris et le rat infestés d'oxyures. La même année, HALES et WELCH montrèrent le pouvoir anthelminthique du produit sur les nématodes intestinaux du chien.

En 1956, SAWITZ et KARPINSKI l'employèrent en thérapeutique humaine dans le traitement de l'oxyurose: 60 porteurs dépistés par 3 prélèvements positifs successifs sont dénombrés, 15 servirent de témoins, 45 furent traités par une cure de 6 jours à des posologies variables :

- 3 mg. par Kg et par jour pour un groupe de 10,
- 2 mg. 1, par Kg et par jour pour un groupe de 18,
- 1 mg. 5, par Kg et par jour pour un groupe de 17,

aucun adjuvant au traitement.

Résultats : tous les sujets traités furent déparasités.
1er cas de réinfestation : 40 jours après la fin de la cure.

Des résultats similaires ont été obtenus par ROYER en 1956, puis par BUMBALLO et collaborateurs en 1958.

En 1958, BIGUET et ses collaborateurs entreprennent l'expérimentation clinique :

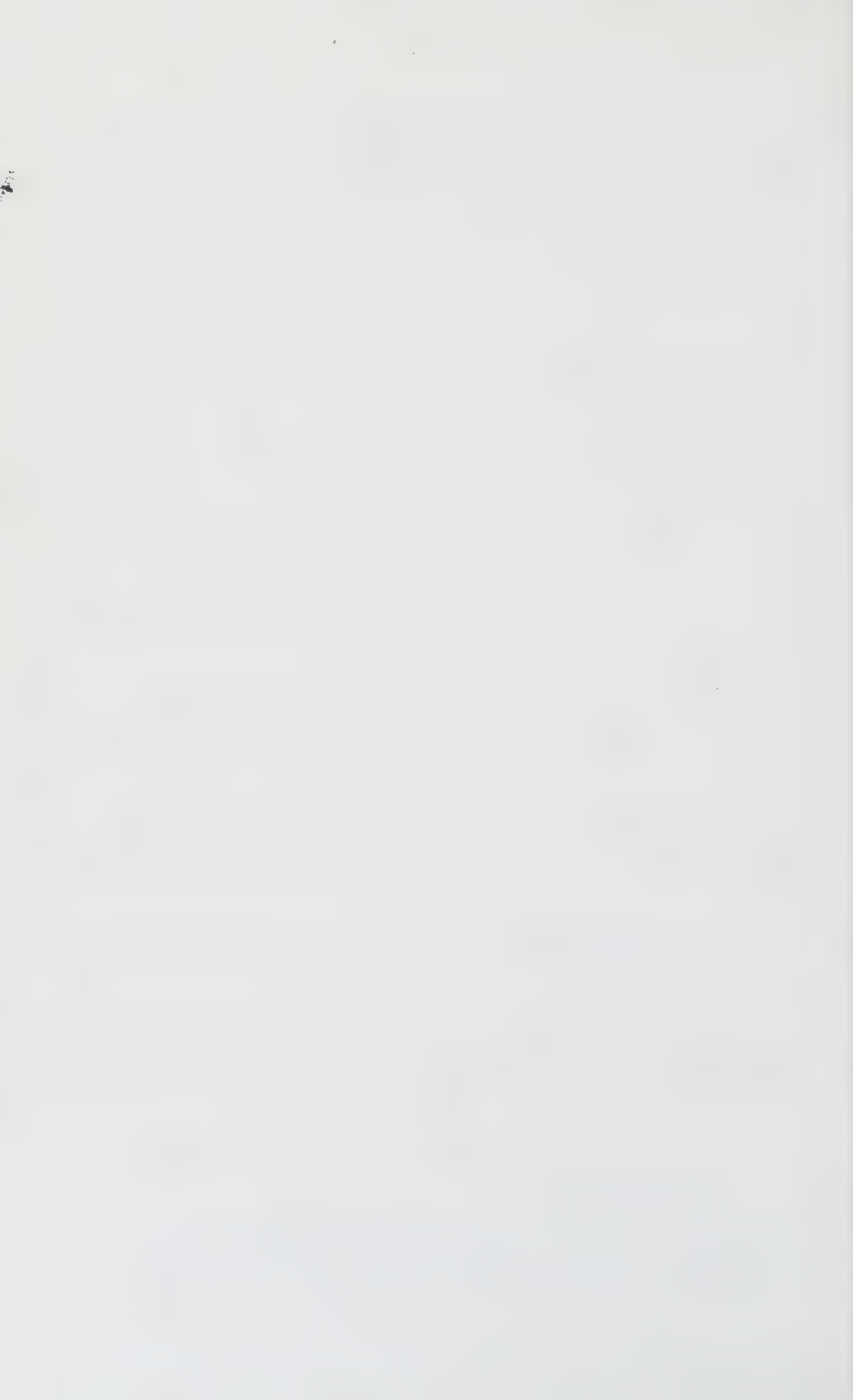
37 enfants parasités sont divisés en 3 groupes :

- 1° groupe : 10 enfants reçoivent 1 mg par Kg et par jour
- 2° groupe : 10 enfants reçoivent 1 mg 5 " " " "
- 3° groupe : 17 enfants reçoivent 2 mg 1 " " " "

La cure dure 6 jours pour tous les enfants.

Résultats :

- 1° groupe : 6 sur 10 enfants sont déparasités,
- 2° groupe : 8 sur 10 enfants sont déparasités,
- 3° groupe : 17 sur 17 enfants sont déparasités.



L'activité du Poquil s'avérait évidente, mais pour avoir 100 % de succès, il a fallu employer la dose la plus forte (2 mg, 1 par Kg et par jour).

La tolérance est bonne dans l'ensemble. On a relevé des vomissements dans deux cas.

Toxicité :

la dose létale 50 est de 79 mg. par Kg de poids pour la souris, 161 mg. par Kg de poids pour le rat.

Toxicité chronique : les doses de 18 mg par Kg et par jour chez la souris et de 52 mg. par Kg et par jour chez le rat, pendant 4 semaines, ne déterminent pas de troubles notables. Chez le chien : la dose de 10 à 40 mg. par Kg, 2 fois par jour pendant 5 à 7 semaines, 5 jours sur 7, ne détermine aucun trouble autre que l'irritation gastro-intestinale.

Par contre, les doses de 40 - 80 mg par Kg, 2 fois par jour, pendant la même période, entraînent une perte de poids considérable, des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), baisse du taux d'hémoglobine, diminution des érythrocytes, sans modification de la moëlle osseuse.

Chez l'Homme : aux doses thérapeutiques, 2 mg. par Kg et par jour, la tolérance paraît excellente.

Les posologies plus élevées (9 à 27 mg. par Kg et par jour) entraînent, comme chez l'animal, une irritation gastro-intestinale, vomissement, diarrhée.

En résumé : Le Chlorure de pyrvinium est un produit peu toxique, bien toléré, dont l'efficacité dans le traitement de l'oxyurose est incontestable. Le traitement nécessite cependant une durée minimum de 6 jours.

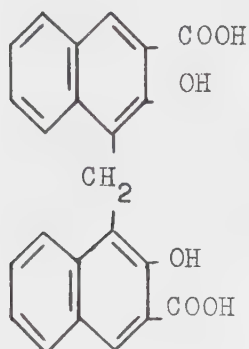
C - LE PAMOATE (ou Embonate) de PYRVINIUM (Povanyl^{*})

Transforme radicalement le traitement de l'oxyurose.

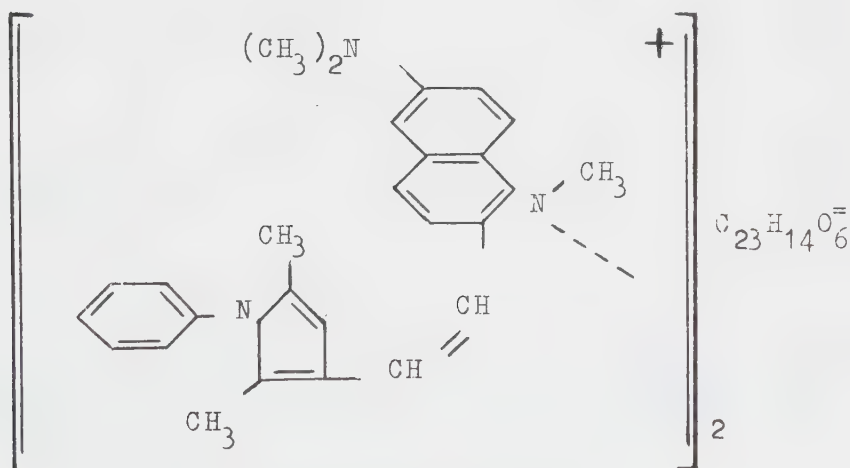
Cinq à quatorze fois moins toxique que le chlorure, le pamoate a une efficacité supérieure à ce der-

nier même lorsqu'il est utilisé en une prise unique.

C'est un sel de l'acide embonique :



et d'un colorant, une cyanine, le pyrvinium.



Pamoate de Pyrvinium

Sel stable à la chaleur, à la lumière et à l'air, insoluble dans l'eau.

Il se présente sous forme de poudre rouge foncé, commercialisée sous forme de suspension rouge parfumée, de saveur agréable.

Le Pamoate ne traversant pas la barrière digestive, reste donc concentré dans le milieu intestinal. Les selles seront colorées en rouge pendant 2 ou 3 jours.

Ne passant pas dans la circulation générale, ce produit a donc une toxicité pratiquement nulle.

Expérimentalement, chez la souris, la dose létale 50 est de 553 mg par Kg, alors que la dose curative est de 32 mg. par Kg quand l'animal est infesté expérimentalement par *Syphacia obvelata*, et de 64 mg. par Kg quand il est infesté spontanément par le même parasite. D'après L. BRUMPT, cette différence de dose curative s'explique aisément : dans une infestation expérimentale, on obtient des vers jeunes qui sont toujours plus vulnérables que les vers vieux. Ceux-ci existent dans l'infestation spontanée depuis une date plus ou moins ancienne. La dose létale est de 125 mg. par Kg.

Chez l'Homme, aucun cas d'intoxication n'a été signalé. ROYER a publié le cas d'un enfant canadien qui, ayant absorbé 20 fois la dose thérapeutique, n'a présenté aucun signe toxique.

La tolérance est bonne. Les nausées et vomissements sont exceptionnels. Absorbé à jeûn, il provoque une légère sensation d'écoeurement qui disparaît dès la prise de nourriture.

Les essais cliniques :

Le chlorure de pyrvinium est employé depuis de nombreuses années aux U.S.A., mais c'est BECK et ses collaborateurs qui ont montré la supériorité du pamoate sur le chlorure.

Des expériences préliminaires ont été menées sur les rats et les souris. Ils l'utilisèrent ensuite chez l'enfant :

34 porteurs d'oxyures reçoivent 2 mg. par Kg et par jour pendant 7 jours,

100 porteurs d'oxyures reçoivent une prise unique correspondant à 5 mg. par Kg de poids (cure éclair).

Dans les 2 cas le pourcentage de succès avoisine 100 %.

En France, J. BIGUET, S. DEBLOCK, A. CAPRON et J.M. MACHEZ ont mis au point une technique expérimentale personnelle et sont arrivés aux mêmes résultats que BECK et ses collaborateurs.

L'efficacité du produit est démontrée par des conditions expérimentales précises et des contrôles rigoureux.

1 - Connaître parfaitement l'épidémiologie de l'oxyurose à l'intérieur des collectivités d'enfants hautement parasitées, en l'occurrence les enfants de l'Institut Médico-Pédagogique et de l'Hôpital Psychiatrique d'Armentières.

2 - Traiter simultanément un nombre suffisamment élevé de sujets choisis parmi les plus parasités, en s'assurant du bon respect des prescriptions.

3 - Bannir rigoureusement toute mesure particulière d'hygiène et tout traitement associé.

4 - N'admettre qu'un seul test de guérison : de laboratoire par la méthode à la cellophane adhésive de Graham, la disparition des oeufs d'oxyures sur les prélèvements effectués le matin avant la toilette anale

Dans ces conditions, ils ont traité 3 groupes d'enfants :

- 1° groupe : 20 enfants reçoivent 2 mg. par Kg et par jour pendant 7 jours,
- 2° groupe : 7 enfants reçoivent 5 mg. par Kg et par jour pendant 3 jours,
- 3° groupe : 18 enfants reçoivent une cure éclair d'un jour en absorbant une prise unique correspondant à 5 mg. par Kg de poids.

Dans tous les cas, la tolérance est excellente.

Résultats : 315 examens de contrôle ont été pratiqués :

le 1° contrôle de la 1ère semaine montra encore 9 examens positifs,
le 2° contrôle montra 2 examens positifs.

Par la suite, ils sont tous négatifs jusqu'à la fin de la 5^e semaine. Les réinfestations ne se manifestèrent qu'à la 5^e semaine.

J. COUDERT, J.P. GARIN, M.R. BATTESTI ont obtenu des résultats à 96% de guérison, aussi bien dans le traitement individuel que dans le traitement de masse en collectivités fermées. Les tests de guérison se font entre le 8^e et le 21^e jour. La réapparition des parasites six semaines après la prise médicamenteuse doit être considérée comme une réinfestation, et non comme une rechute, si l'on admet que le cycle de l'oxyure ne dure que 3 semaines.

J.P. GARIN dans une étude récente consacrée au traitement de l'oxyurose de 25 enfants de moins de 10 ans par une dose unique d'embonate de pyrvinium (Povanyl) confirme l'efficacité et l'innocuité du produit. Le prurit anal disparaît toujours dès le surlendemain soir.

L'auteur souligne une remarque intéressante : l'évolution du taux d'éosinophilie. Habituellement seuls les helminthes accomplissant un cycle tissulaire provoquent une éosinophilie importante de l'ordre de 25 à 60%. Les helminthes, dont le cycle de développement est intestinal, ne provoquent pas d'éosinophilie. Pourtant l'oxyurose s'accompagne très souvent d'une éosinophilie légère se situant entre 5 et 8%.

Ainsi, sur les 25 enfants, l'éosinophilie avant le traitement, recherchée 17 fois, fut 11 fois supérieure à 4% (entre 5 et 8%). On l'interprète comme une réaction allergique à la présence des oeufs au niveau de la marge de l'anus. Celle-ci est le siège de prurit qui entraîne souvent des lésions de grattage plus ou moins importantes. Or, toute dermatose s'accompagnant de prurit donne un taux minimum d'éosinophilie.

Sur 11 hémogrammes pratiqués tardivement entre la 3^e semaine et le 18^e mois après la prise médicamenteuse, 7 ont présenté une éosinophilie inférieure à 4%, dont 4 correspondaient à des guérisons parasitologiques. Sur les 4 éosinophilies supérieures à 4%, 3 correspondaient cependant à une guérison parasitologique, comme

si l'éosinophilie était plus longue à disparaître que le parasitisme.

Dans 7 cas, l'auteur a pu suivre le taux d'éosinophilie avant et après le traitement au moment d'un contrôle tardif vers la 3ème semaine ou après la 3ème semaine. Dans 4 cas, l'éosinophilie s'abaisse parallèlement à la guérison parasitologique, passant par exemple de 8 à 2^o/. Dans les autres cas il s'est agi de recontamination et le taux de l'éosinophilie est ininterprétable.

On peut donc dire que dans l'ensemble, 2 fois sur trois, quand le taux de l'éosinophilie était élevé au départ, il baisse avec la guérison, mais légèrement après elle.

Posologie : La dose efficace unanimement reconnue est de 5 mg. par Kg de poids et se prend en une seule fois, le matin à jeûn de préférence. Cette dose peut être largement dépassée, jusqu'à 20 mg. par Kg de poids, d'après J. BIGUET et A. CAPRON.

Le traitement ne nécessite aucune précaution spéciale (pas de régime restrictif, pas de purgation).

Jean MOUTON a repris l'expérimentation du pamoate sur une large échelle pour préciser les posologies actives et prouver la tolérance du produit. Il arrive à la conclusion suivante :

La tolérance du pamoate est parfaite.

Chez l'enfant, des posologies journalières de 3 mg, 5 à 7 mg. par Kg de poids n'entraînent aucun incident, si bénin soit-il.

Chez l'adulte, des doses croissantes de 7 à 20 mg par Kg sont parfaitement tolérées.

Le pourcentage des sujets déparasités est irrégulier.

Au-delà de 5 mg par Kg, l'augmentation de la posologie n'a aucun intérêt puisqu'elle n'améliore pas le pourcentage de guérison.

La répétition de la cure à 8 jours d'intervalle n'apporte pas non plus le déparasitage absolu des porteurs.

Dans les collectivités, J. COUDERT préconise un traitement préventif, vu l'innocuité absolue du médicament, par l'administration d'une seule dose mensuelle, espérant ainsi faire baisser notablement l'endémie d'oxyurose en quelques années.

En résumé le pamoate de pyrvinium, de découverte récente, d'emploi facile, semble être le médicament miracle et spécifique de l'oxyurose. De toxicité presque nulle, d'efficacité avoisinant 100⁰/₀, le pamoate promet d'apporter la solution parfaite au problème de l'oxyurose.

CONCLUSION

L'oxyurose est une parasitose cosmopolite extrêmement répandue.

Jusqu'à ces dernières années, le traitement en était long et fastidieux, cherchant à atteindre le parasite à différents niveaux de son développement, par des médicaments per os, pour les détruire dans le tube digestif, des lavements hypertoniques pour les déloger de l'intestin terminal, des pommades, onguents divers à la marge de l'anus, espérant stériliser ainsi les oeufs qui y sont déposés. Tout ce cérémonial était aussi ennuyeux pour l'enfant que pour la mère et l'on trouvait plus raisonnable de ne traiter que les sujets souffrant de leur parasitose.

Le traitement de toute la famille préconisé par certains était illusoire, étant donné la facilité de contamination en milieu scolaire qui constitue le principal réservoir de virus.

Les oxyuricides efficaces ne sont pas tous dépourvus de toxicité. Ainsi la phénothiazine, oxyuricide actif, est malheureusement un médicament des plus dangereux, car les accidents hépato-sanguins, sont graves et relativement fréquents.

Les Tétracyclines, antibiotiques à large spectre, d'action oxyuricide certaine, présentent un inconvénient majeur, celui de stériliser le milieu intestinal. Ce moyen puissant est disproportionné à la parasitose bénigne qu'est l'oxyurose.

Le Violet de Gentiane et Cristal Violet, peu toxiques, quoique déconseillés chez les enfants au-dessous de 3 ans, les insuffisants rénaux et hépatiques, nécessitaient 3 cures de 10 jours séparées par une semaine de repos entre 2 cures.

La Pipérazine et ses sels ont apporté un progrès considérable dans le traitement de l'oxyurose il y a une dizaine d'années par une grande efficacité et une faible toxicité. Cependant, le parasite ne se débarrasse de ses hôtes gênants qu'après 2 cures de 1 semaine séparées par une semaine de repos.

Le Diphétarsone (ou Bémarsal) a une efficacité indiscutable contre les oxyures à la posologie de 0g.50 par jour pendant 14 jours. Le Diphétarsone-Spiramycine (sel contenant 33,8% de Diphétarsone et 66,2% de Spiramycine ou Rovamycine) donne des résultats légèrement meilleurs que le Diphétarsone employé seul. La Spiramycine, antibiotique à large spectre, n'a aucune activité oxyuricide quand elle est employée seule. Sous forme de Diphétarsone-Spiramycine elle semble renforcer l'action du Diphétarsone en modifiant le terrain intestinal.

L'Iodure de Dithiazanine et le Chlorure de Pyrvinium ont soulevé un grand espoir dans la pharmacopée oxyuricide en réduisant notablement la durée du traitement à 5 ou 6 jours, mais semblent maintenant dépassés par la cure-éclair du pamoate de pyrvinium.

Ce dernier, par son atoxicité, sa simplicité d'administration, son efficacité permet d'évoquer la possibilité du traitement de masse dans les collectivités et l'espoir de faire baisser l'endémie d'oxyurose.

Vu, le Président de Thèse
Professeur L. BRUMPT

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - BIGUET J. et CAPRON A.

Conceptions actuelles de la thérapeutique de l'oxyurose.

La Semaine Médicale (Suppl. Sem. Hôp. Paris)
20-30 Sept. 1960 N° 35-36, 873-874.

- 2 - BIGUET J., DEBLOCK S., CAPRON A., et MACHEZ J.M.
(Lille)

La cure-éclair de l'oxyurose par le Pamoate de pyrroviny-quinium. Considérations générales sur les essais cliniques des oxyuricides.

La Presse Médicale : 10 Oct. 1959, N° 47,
1739-1740.

- 3 - BIGUET J., DEBLOCK S., CAPRON A.

Remarquable activité oxyuricide d'un colorant du groupe des cyanines, le chlorure de Pyrrovinyquinium (Poquil). Soc. de Pédiatrie du Nord et de l'Est - 8/III/58, in Presse Médicale (1958) - 49, p. 1123.

- 4 - THOMAS J., BROOKS Jr., M.D., Catherine C. GOETZ, M.D., and WARREN C., PLAUCHE, M.D., JACKSON, Miss.

Pelvic granuloma due to Enterobius Vermicularis. JA.MA. Feb. 17, 1962.

- 5 - BRUMPT L.C.

Utilisation de la cellophane adhésive pour le diagnostic pratique de l'oxyurose.

Presse Médicale, Mai 1947, N° 28, 321.

6 - BRUMPT L.C.

Traitement des infestations intestinales par les nématodes.

Encycl. Méd. Chir. Thérapeutique, 1947

C 25076 - 2.

7 - BRUMPT L.C. et HO-THI-SANG

Traitement de l'ascaridiose et de l'oxyurose par des dérivés de la pipérazine.

Bull. Soc. Path. Exot. 1954, 47, p. 817.

8 - BRUMPT L.C. et HO-THI-SANG

La dithiazanine, nouveau vermifuge polyvalent actif contre les strongyloïdes, les trichocéphales et les oxyures.

La Presse Médicale, 67ème année, n° 8, 14/II/59, pp. 289-290.

9 - BUMBALO Th.S., PLUMMER L.J., et WARNER J.R.

Appréciation clinique de 4 oxyuricides.

Am. J. Dis. Child., Mai 1960, n° 5, 617-621.

10 - CAVIER R.

Contribution à l'étude pharmacologique d'un nouvel anthelminthique, le pamoate de pyrvinium.

Bull. Soc. Patho. Exotique, T.55 - 1962 - n° 3

(mai-juin) p. 412 - 416.

11 - CAVIER R.

Les propriétés anthelminthiques de la pipérazine et quelques-uns de ses dérivés.

Rev. Méd. Moyen-Orient 1958. 2, p.95.

12 - CAVIER R., JAMMET M.L. et BISMUT A.

Traitement de l'Oxyurose par le cinnamate de n.butyle.

Presse Médicale (1957) 5, p. 91

13 - CHASSAGNE P.

L'oxyurose et son traitement.

Progrès Médical - 24 Février 1959, n° 4,

75 - 79.

14 - COUDERT J., GARIN J.P., et BATTESTI M.R.

Réflexions à propos de deux thérapeutiques antiparasitaires récentes : la Griséofulvine et le Pamoate de pyrvinium.

Journ. Méd. Lyon, 20 Fév. 1961, n° 983, 285-291.

15 - COUDERT J., GARIN J.P.

La dithiazanine, 1er antihelminthique actif sur le trichocéphale.

Lyon méd., 10 Sept. 61, N° 37, 389-406.

16 - DOBY J.M., CHEVREL M.L., RAULT B. et DAULEUX L.

Oxyurose des voies génitales chez la femme.

Discussion du cycle endogène de l'oxyure.

Ann. de Parasitologie. Tome XXXVI - N° 1-2. 1961, p. 92-104.

17 - FAYARD C.

Pipérazine et ascaridiose.

Thèse Méd. Paris 1949.

18 - GARIN J.P.

Traitement de l'oxyurose de l'enfant de moins de 10 ans par une dose unique d'embonate de pyrvinium (Povanyl).

Pédiatrie - T. XVII, n° 5 - 1962.

19 - GRAHAM C.F.

Device for diagnosis of enterobius infection.

Am. J. Trop. Med. Janvier 41, 21 : 159-161.

20 - HARANT H., CASTEL P. et GRAS G.

Traitement de l'oxyurose par la tétracycline.

Bull. Soc. Path. Exot. - 1954, n° 6, 822 - 825.

21 - JAGOT-LACOUSSIERE C.

Le traitement de l'oxyurose par le Violet de gentiane.

Thèse méd. Paris 1945.

22 - MACHEZ J.M.

Contribution à la thérapeutique de l'oxyurose.
Thèse Pharmacie 1959.

23 - MOUTON J.

Contribution à l'étude du Diphétarsone et du
Pamoate de Pyrvinium dans le traitement de
l'oxyurose.
Thèse Pharmacie Lille 1961.

24 - SCHNEIDER J., BIGUET J., et MACHEZ J.M.

Traitement de l'Oxyurose par le Diphétarsone-
Spiramycine et par le Diphétarsone.
Thérapie, 1960, n° 4, 648 - 654.

25 - SIGALAS R., et MANDOUL R.

Etat actuel des helminthiases en France.
Journées médicales de France et de la Commu-
nauté.
Rapports Tome I, 21-24 Mai 1959 - p. 25-68.

26 - URELES A.L.

Deux cas de réactions de type maladie sérique
après administration d'Antépar ou Citrate de
Pipérazine.
Antibiotic med. et Clin. ther. (1958) p. 585-
586.

27 - VILLEMMAIN

La place des antibiotiques dans le traitement
des oxyuroses.
Thèse Med. Paris 1955 - N° 922.



**AGEMP
POLYCOPIE**

**8, rue Dante
PARIS V^e**

Téléphone : ODÉon 58-90